

[Case Report]

研究者主導臨床試験における 限られたリソースで実現可能なモニタリング体制の 有用性と効率性に関する検討

Efficacy of Monitoring System Implemented with Limited Resources for Investigator-initiated Clinical Trials



田中 誠也^{*1} 鈴木 啓介^{*1} 馬田 美和^{*1} 柏田 舞波^{*1} 本田 愛^{*1}
前田 真弓^{*1,*2} 佐藤 弥生^{*1} 伊藤 健吾^{*1} 鷺見 幸彦^{*3}

ABSTRACT

The Ethical Guidelines for Clinical Research mandate the monitoring of invasive intervention studies to secure the reliability. Monitoring is also mandatory for specified clinical trials in Clinical Trials Act. In academia, establishing a monitoring system that can be implemented with limited resources is essential. In this study, we present a feasible monitoring system that will secure a certain level of quality while being implemented in an investigator-initiated clinical trial (corresponding to a multicenter, double-blind, comparative, and specified clinical trial). This monitoring system is implemented through a combination of several factors such as: developing a monitoring plan that considers the research implementation system of the institution, creating monitoring work support tools, providing practical monitoring education for personnel who already belong to research institutions, and outsourcing some operations to the Clinical Research Organization (CRO). In this way, a monitoring system that can be implemented even with limited resources, can be developed.

(Jpn Pharmacol Ther 2020 ; 48 suppl 2 : s119-27)

KEY WORDS investigator-initiated clinical trials, monitoring, quality management, Clinical Trials Act

はじめに

平成 27 年 (2015 年) 4 月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (倫理指針)」¹⁾において、

侵襲あり・介入ありとなる研究ではモニタリングを実施し、研究の信頼性を確保することが義務づけられた。さらに、平成 30 年 (2018 年) 4 月 1 日から施行された臨床研究法²⁾においても、「特定臨床研究」に該当する研究を

^{*1}国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
ター 病院長

^{*2}株式会社マイクロン 施設支援事業部

^{*3}国立長寿医療研究セン

Tanaka Seiya^{*1}, Suzuki Keisuke^{*1}, Umada Miwa^{*1}, Kashiwada Mana^{*1}, Honda Ai^{*1}, Maeda Mayumi^{*1,*2}, Sato Yayoi^{*1}, Ito Kengo^{*1}, Washimi Yukihiko^{*3}: ^{*1}Innovation Center for Clinical Research, National Center for Geriatrics and Gerontology; ^{*2}Medical Facilities Support Department, Micron, Inc.; ^{*3}Hospital director, National Center for Geriatrics and Gerontology

実施する研究者の責務にモニタリングの実施が明記された。臨床研究を取り巻く規制の変化に伴い、アカデミアでは、臨床研究におけるモニタリングに対するニーズは増していると言える。

わが国で実施されている一般的なモニタリングは、企業治験で行われるモニタリングをベースにした『研究実施機関へ赴いて全例でカルテの直接閲覧による source document verification (SDV)』が行われることが多いが、必ずしも効率的なものではなく、かつ高コストとなることが多い。近年、この全例に対する SDV に代わり『プロセス管理によって品質管理を行う「リスクに基づくモニタリング」^{3),4)}』が推奨されているものの、議論の余地は多く残されている。研究者主導で行われる一般的な臨床研究では、資金や人的資源が十分に得られる企業治験とは背景が異なるため、企業治験で行われているモニタリングを実施することは現実的ではない。人的資源を補うためにモニタリング業務を受託臨床試験実施機関 (contract research organization: CRO) といった民間企業に委託することも可能だが、結局はかなりのコストがかかってしまうため実現可能性に乏しい。臨床研究中核病院を擁する大学などでは、CRO の業務を自前で行えるようアカデミック臨床研究機関 (academic research organization: ARO) とよばれる組織を擁しているが、このような対応が可能な研究機関はごく一部にとどまっている。それに加えて ARO においてもリソース不足により支援ができず、研究者や clinical research coordinator (CRC) がモニタリングを実施している現状がある⁵⁾。モニタリング業務を研究機関の限られたリソースで実施するために、ガイドライン⁴⁾やモニタリング手順書・計画書・チェックリストの雛形^{6),7),8),9),10)}、e-learning⁸⁾が公表されている。しかし、公表されているこれらのツールを実際に用いて構築・運用されたモニタリング体制についての報告はなく、研究者にとって、研究実施体制に合わせた実現可能なモニタリング体制の構築・運用について明確なモデルはない。

そこで、われわれは、多施設共同研究者主導臨床試験を基盤として、研究実施体制を考慮したモニタリングプランの立案、モニタリング業務補助ツールの作成、研究機関にすでに所属している人材を対象にした実践的なモニター教育、そして、CRO の活用を組み合わせることで、限られたリソースで実現可能なモニタリング体制 (本モニタリング体制) を構築し、運用を進めている。論文では、おもに本モニタリング体制構築および運用経過について報告するとともに、現時点で考えられる有用性・効率性について報告する。

対象と方法

1 モニタリング体制構築の基盤となる研究者主導臨床試験

モニタリング体制構築の基盤となる臨床研究は、認知症を対象とした研究者主導臨床試験 (本試験) で多施設共同二重盲検比較試験 (図 1)。本試験は、倫理指針を適用するかたちで開始したが、医薬品の適応外使用に対する有効性・安全性検証試験であり「特定臨床研究」に該当したため、2019 年 3 月に jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に登録し臨床研究法へ移行した。

2 課題の抽出と対応策の検討

本試験開始前に、各共同研究機関における研究実施体制について調査し、モニタリングを実施するうえでの課題点およびその対応策について検討した。検討結果をもとに、モニタリング体制を構築し、運用を開始した。

3 モニタリング体制構築に必要な経費

本モニタリング体制構築および実際に運用し全モニタリング業務を完遂した場合に必要な費用を概算し、われわれが立案したモニタリングプランに沿ったモニタリング業務を CRO や ARO に委託した場合の費用 (モニタリングプラン立案およびチェックリストなどのモニタリング業務補助ツール作成費用を含む) と比較した。CRO への委託費用に関しては、本試験に関する書類を CRO に提供し見積もりの作成を依頼した。ARO への委託費用に関しては、インターネット上で一般公開されている東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター支援料金表¹¹⁾および国立大学法人大阪大学諸料金規則¹²⁾を用いて、CRO に委託したものと同等の業務量を想定して研究者が算出した。

結 果

1 抽出された課題点とその対応策

1) 研究代表施設における人的資源の不足

研究代表施設のセントラルモニター (CM) は、さまざまな業務を兼務しており、全共同研究機関のオンサイトモニタリングを担当することが困難であった。そのため、各共同研究機関にローカルモニター (LM) を配置することを原則とし、あらかじめ得られた共同研究機関の研究実施体制の情報をもとに、以下の 3 点について対応可能なかたちでモニタリング手順書・計画書を作成した。

①施設の実状に合わせてモニタリング方法の選択や CM と LM の使い分けを可能にする

②症例モニタリングに関してはサンプリングモニタリングを採用する

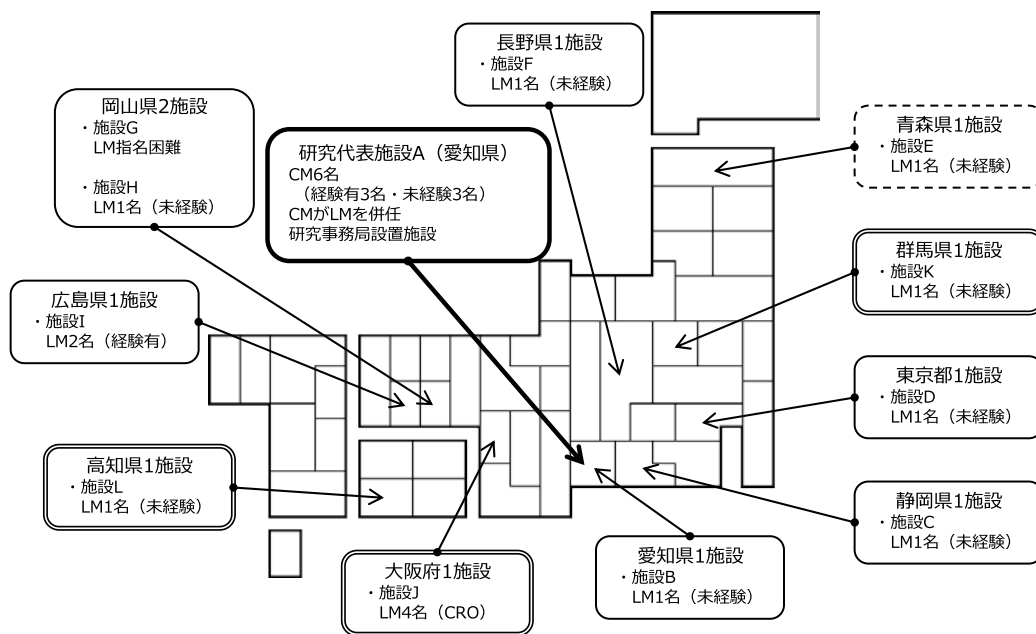


図 1 モニタリング体制構築の基盤となる研究者主導臨床試験の実施体制

◻: 臨床研究法移行後に追加となった施設 ◻: 臨床研究法移行時に研究を中止した施設

CM: セントラルモニター LM: ローカルモニター

③全施設の倫理審査に関する手続きはCMがオフサイトで確認する

また、研究代表施設内のモニタリング実施体制の拡充を目的として、研究補助員2名を雇用し、モニタリングについて教育することとした。

2) 共同研究機関の LM の経験不足

共同研究機関から LM を指名し、各施設の症例モニタリングを実施することとしたが、多くの LM が、その他の業務を兼務し、かつモニタリングが未経験であった(図 1)。また、LM の職種は医師や薬剤師、看護師、リハビリテーションセラピスト、事務員など多種多様であり、医学や臨床研究に対する知識や経験に個人差があることが想定された。それにより、各施設で行われるモニタリングの質にばらつきが生じる可能性が高いことが懸念されたため、品質の均てん化を目的としたモニタリング業務補助ツールを作成するとともに、各共同研究機関の実状に合わせた CM による支援を導入することとした。CM による支援は、経験豊富なモニター A による指導のもと、おもにモニタリング未経験のモニター B (臨床研究の経験あり、博士の学位あり) が実施した。

2 作成したモニタリング業務補助ツール

1) モニタリングチェックリスト・モニタリング報告書

症例モニタリングの際に確認すべき項目をモニタリングチェックリストとしてまとめた(図2)。また、モニタ

リング報告書は必要事項を記載した表紙に、モニタリングチェックリストを添付することで、提出可能になるように整備した(図2)。なお、これらチェックリストおよび報告書の書式作成における業務の一部はCROに委託した。

2) 記載マニュアル

作成したモニタリングチェックリストおよびモニタリング報告書の記載方法をまとめた資料を作成した(図3)。

3) モニタリング実施マニュアル

LMが「モニタリングを実施する前の準備」から「モニタリング実施後の報告書提出等の対応」までを行うために理解すべき事項をまとめたモニタリング実施マニュアル（本実施マニュアル）を作成した（図4）。本実施マニュアルに記載されている内容を理解することで、作成したモニタリング手順書・計画書に従い、モニタリングチェックリストを活用して症例モニタリングが可能となることを目標としている。

4) モニタリング関連文書保管ファイル

各共同研究機関の LM 用にモニタリングに関する文書や作成した業務補助ツールなど、以下の 7 種類の資料を一括で管理できるファイルを作成した。

- ①モニタリングに関するお願い（モニタリング業務の概要を示した文書）
- ②モニタリング手順書・計画書
- ③モニタリングチェックリスト・報告書の書式、記載

【適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前】
被験者識別コード OX-001
☐ 適格性確認・同意説明

項目		データ	チェック	コメント (問題のあった項目について記載してください)
1	説明日	201x/4/5	Y	
	同意取得日	201x/6/5	N	
	手交日		N/A	
2	説明日	201x/4/5	Y	
	同意取得日	201x/6/5	N	
	手交日		N/A	
3	版数	2	版	Y
4	原本確認			N
5	他院(他科)受診の有無を確認している			N
6	併用薬・併用療法・既往歴・合併症の有無を確認している			N
7	ワークシート(原資料)の記載者が試験責任医師か試験分担医師である			Y
8	ワークシートに署名された日付が同意取得日以降である			Y
9	選択基準			Y
	① 55歳以上84歳以下(同意取得時)			Y
	② 2005年DLB国際ワークショップの診断基準で「ほぼ確実なレビー小体型認知症」と診断されている			Y
	③ 同意取得時にBPSDが認められ、治療開始時のNPIトータルスコアが6点以上である			Y
	④ 同意取得時にBPSDが認められ、治療開始時のNPIサブスコアで「妄想」「幻覚」の2項目の合計が2点以上である			Y

・確認すべき項目を可能な限り明確にすることで、モニタリング未経験のモニターでも理解しやすいように工夫

・モニタリング報告書の提出先となる研究代表医師および研究責任医師が、モニタリングの結果を確認する上で必要とする最小限の情報のみ「データ」として記載

・確認結果をプルダウンの3択「Y (YES)」「N (No)」「N/A (非該当)」で記入

・判断に迷った場合や、詳細な報告が必要な場合は、コメント欄に詳細を記載することで、様々な状況への対応が可能

・モニタリングの結果は、モニタリング報告書にモニタリングチェックリストを添付して報告

・モニタリング報告書の記載事項
①モニタリングを実施した日時、場所、方法
②研究実施期間における当該モニタリング実施に際しての対応者(面会者)
③実施したモニターの氏名
④モニタリング結果の概要
⑤必要に応じて、モニタリングにより確認された事項に対して講じられるべき措置及び当該措置に関するモニター所見
⑥モニタリング報告書作成日・作成者

モニタリング報告書

臨床試験課題名
医療機関名

実施日時 201x年 月 日 xx:xx~xx:xx

方法 ☐ 訪問 ☐ 電話 ☐ FAX ☐ E-mail ☐ その他

場所

面会者

モニタリング実施者

モニタリング結果の概要

対象症例 OX-001

☐ 適格性確認・同意説明	☐ 問題なし	☐ 問題あり
☐ 登録・割付	☐ 問題なし	☐ 問題あり
☐ 試験開始前	☐ 問題なし	☐ 問題あり
☐ 投与2回目	☐ 問題なし	☐ 問題あり
☐ 投与4回目	☐ 問題なし	☐ 問題あり
☐ 完了または中止	☐ 問題なし	☐ 問題あり

特記事項

■あり コメント欄参照

添付資料 ■あり

作成日 201x年 月 日
モニター氏名

図 2 モニタリングチェックリスト(上段)およびモニタリング報告書(下段)

□症例モニタリングを1例のみ実施した場合

「モニタリング結果の概要」
左上方に「対象症例」の記載
欄があるシート

モニタリング報告書

被験者識別コードを記載

- ・デフォルト：対象症例 0x-001
- ・入力方法：「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」のシートの被験者識別コード入力欄に番号を入力すると、ここに転記される。※詳細は「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」の記載マニュアルを参照

モニタリング結果の概要

☐ 適格性確認・同意説明 ☐ 登録・割付 ☐ 試験開始前 ☐ 投与2週目 ☐ 投与4週目 ☐ 完了または中止	☐ 問題なし ☐ 問題あり ☐ 問題なし ☐ 問題あり ☐ 問題なし ☐ 問題あり ☐ 問題なし ☐ 問題あり ☐ 問題なし ☐ 問題あり
---	---

「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」
「チェックリスト⑤投与2週目」
「チェックリスト⑥投与4週目」
「チェックリスト⑦完了または中止」
のシートの該当箇所を「■」にすると、
ここも「■」に変わる。
※詳細はチェックリスト④～⑦の記載
マニュアルを参照。

キーボードで該当する項目の「□」を「■」に変更して下さい。

図 3 モニタリングチェックリスト・報告書記載マニュアル

1/2

マニュアル

- ④研究計画書，説明文書，同意書，各種手順書
- ⑤質問一覧（研究事務局から提供される本試験に関する補足説明）
- ⑥併用制限薬・禁止薬リスト
- ⑦モニタリング実施後提出書類（作成したモニタリング報告書など）

3 具体的な運用とその経過

1) スタートアップミーティングへの同席

CM は，全共同研究機関で行われるスタートアップミーティングに同席し，LM だけでなく本試験に携わる医師や CRC，認知機能評価者，事務担当者などに対してモニタリング業務の概要を説明することで，モニタリング業務全般に対して協力が得られるように促した。

2) LM へのモニタリング業務の説明

各共同研究機関の LM に対しては，作成したモニタリング業務補助ツールを用いて，モニタリング業務に関する説明を行った。原則，施設を訪問し対面で行うこととしたが，共同研究機関の研究実施体制に応じて，Web 会

議システムを用いて説明することも選択肢に含めた。

3) LM に対する On the Job Training

各共同研究機関の LM からの問い合わせに対しては，Email や電話で対応するだけでなく，必要に応じて，CM が各共同研究機関を訪問し，on the job training (OJT) 形式で対応した。また，LM の指名が困難な場合，CM がオンサイトにて症例モニタリングを担当することとした。

モニタリング未経験の LM においては，提出されたモニタリング報告書に対して研究事務局から疑義照会をされることが多く，その対応のために CM が LM を支援する必要があった。Email や電話のみでは，十分な支援が困難であったため，CM が施設を訪問し支援することとしたが，LM はさまざまな業務を兼務しており CM の施設訪問に対応可能な時間は 1 時間程度で，限られた時間で必要な支援を行わなければならなかった。そのため，研究事務局に提出されたモニタリング報告書を施設訪問前に CM が確認し，要点を絞ったうえで訪問支援を行うこととした。それにより，限られた時間の中での対応が可能となった（図 5）。CM が共同研究機関を訪問し支援することで，問題が生じている状況（研究実施体制や具

原資料とは？

- 試験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指します。
- 原資料の特定の際には"ALCOA"の原則を意識して下さい。
 - A:Attributable (帰属性：サイン/日付)
 - L:Legible (判読できる)
 - C:Contemporaneous (同時発生している)
 - O:Original (最初に記載した)
 - A:Accurate (正確に)



- 原資料になる可能性のある資料
 - カルテ情報、ワークシート
 - 処方箋、レントゲン検査等の検査結果
 - 問診票、CRCメモ、付箋
 - 臨床検査結果一覧、来院毎の検査結果報告書
 - 患者日誌、データ用紙 など。

2.原資料に関する協議（参考例）

- 認知機能評価およびUPDRSの評価結果は評価用紙に記載し、血液検査の結果は電子カルテ上の情報を使用。その他の患者情報（診断名や病歴、併用禁止薬など）やそれに伴う医師の判断や対応（DLB以外の認知症の否定や血液検査の変動の有無、有害事象への対応）に関しては、ワークシートの情報を本研究のデータとして使用した場合。



- 協議の結果、以下を原資料とした。
 - 認知機能検査・UPDRS：評価用紙
 - 血液検査：電子カルテ
 - その他：ワークシート
- ※特に、該当するデータが複数ある場合（MMSEの結果が評価用紙とワークシートに記載してある場合など）には、**いずれのデータが原資料に該当するのか、注意して特定して下さい。**
- ※施設によって状況が異なりますので、最終的には試験責任医師等との協議のもと、原資料を特定して下さい。

図 4 モニタリング実施マニュアル

体的な問題点など）の正確な把握が可能となり、共同研究機関訪問後のリモートでの支援の円滑化につながった。

また、CRCの協力が得られる施設においては、ワークシートが適切に使用されており、モニタリングチェックリストやモニタリング報告書の作成に関する支援が中心で、モニタリング業務全体を通しておもにEmailや電話を用いたリモートでの支援にて対応可能であった。しかし、CRCの協力が得られない施設に対しては、ワークシートを含めた原資料の記載に不備が認められ、CMによる施設訪問を中心とした支援が必要であった。

4) 研究補助員に対するモニター教育

研究代表施設のモニタリング体制拡充のために雇用した研究補助員2名の研究経験を以下に示す。

・研究補助員A：モニター未経験，基礎研究・臨床研究ともに未経験

・研究補助員B：モニター未経験，基礎研究の研究補助の経験はあるが，臨床研究に関しては未経験

研究補助員A・Bともに他の共同研究機関のLM同様，作成した業務補助ツールを用いてモニタリング業務について説明し，OJTや施設外部のモニタリング関連講習会を活用して，CM・LMの役割が担えるように教育した。2名の研究補助員間でモニタリングに対する理解度に差が生じていたが，OJTを通して個々の特性を把握し，特性に応じて業務を差別化（SDVによる症例モニタリングとEDCを用いたデータモニタリングに大きく役割を分担）することで，モニタリング業務の効率的な遂行につながった。研究補助員Bは，この経験を活かして基盤となる本試験以外の臨床研究（特定臨床研究に該当する研究者主導臨床試験）のモニタリング業務も担当した。

5) 臨床研究法への移行措置

本試験は，研究実施期間中に臨床研究法への移行が必要となったため，これまでに作成・運用してきたモニタリング手順書・計画書・チェックリストの記載を見直した。一部記載の読み替え対応などが必要であったが，作成したモニタリング手順書・計画書・チェックリストが臨床研究法下の特定臨床研究においても適用可能であることを確認した。なお，確認業務の一部はCROに委託した。

4 モニタリングに係る費用

今回計画したモニタリングを完遂した場合に必要な費用および，われわれが立案したモニタリングプランに沿ったモニタリング業務をCROやAROに委託した場合の費用を表1に示した。基盤となる本試験は現在進行中のため見込み額ではあるが，CROやAROに業務委託した場合と比較して，低コストでモニタリング体制構築・運用が可能であることが示唆された。

試算した費用の特徴としてCROやAROの違いにかかわらず，金額に大きな隔たりが認められていた。各機関の料金表の特徴として，各業務の単価の違いだけでなく，実際の業務量に応じて算出する機関（オンサイトモニタリングの回数に応じて費用が発生するなど）と委託期間に応じて算出する機関（契約1か月につき費用が発生するなど）が存在し，算出方法に違いがあった。

考 察

われわれは，研究機関の研究実施体制を考慮したモニタリングプランの立案，モニタリング業務補助ツールの作成，研究機関にすでに所属している人材を対象にした

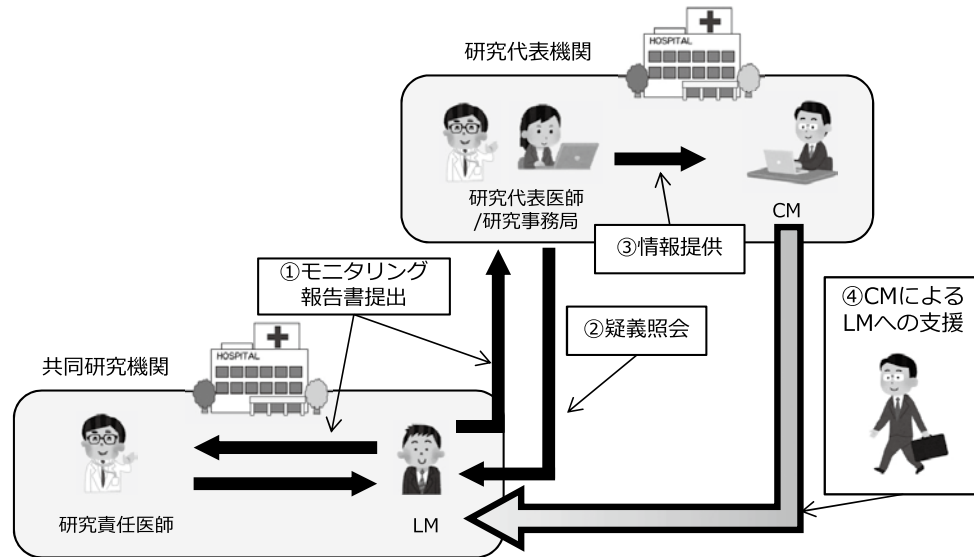


図 5 セントラルモニター (CM) によるローカルモニター (LM) への支援の実際

①研究責任医師および研究代表医師(研究事務局)にモニタリング報告書提出後、②疑義照会されると同時に③CMにも情報共有され、④その情報をもとにCMがLMへの支援を行う。

実践的なモニター教育、そして、一部業務のCROへの委託を組み合わせることで、限られたリソースで実現可能なモニタリング体制を整備し、運用経過を報告した。

1 品質の設定について

倫理指針では、侵襲あり・介入ありの臨床研究に対してモニタリングの実施を義務づけているものの、求められる品質やモニタリングに関する明確な基準は記載されていない¹⁾。そのため、倫理指針下で実施される臨床研究に求められる品質管理レベルやそのために必要なモニタリングの説明責任は、研究責任者たる医師・研究者の側にゆだねられている¹³⁾。その方向性は臨床研究法においても同様である。本モニタリング体制で担保される品質の検証が必要であるが、その点については、全モニタリング業務終了後、監査などによって確認する予定である。しかし、本モニタリング体制を一般化し、別の研究課題で運用する場合、研究課題ごとに「求められる品質」は異なるため、「求められる品質」に応じて適宜モニタリング体制を変更する必要がある。また、モニタリング以外の研究実施体制も品質に影響を与えるため、研究課題ごとに監査などを用いて担保された品質について慎重に検証すべきと思われる。

2 本モニタリング体制の有用性について

限られたリソースで実現可能なモニタリング手法として、平瀬ら¹⁴⁾はWeb会議システムを用いたリモートモニタリングの有用性について報告している。しかし、平瀬

ら自身が指摘しているように、Web会議システムを用いたリモートモニタリングには、セキュリティの整備されたWeb会議システムが必要になること、リモートモニタリングでは報告されていない有害事象の発見が困難であることなど、モニタリング体制に取り入れる場合に対応すべき課題が少なからず存在する。本研究では、CMによる全共同研究機関へのオンサイトモニタリングが困難であったため、その対応策として各共同研究機関に所属するスタッフからLMを指名することとした。共同研究機関にLMを配置することで、LMに対する教育は必要になるものの、セキュリティが整備された新たなシステムを必要とせず、原資料の直接閲覧が必要となる項目の確認が可能となった。

本モニタリング体制においては、構築段階からLMの臨床研究やモニタリングに対する経験の差などによって、モニタリングの質に大きなばらつきが生じることが危惧されていた。しかし、モニタリング業務補助ツールやLMの能力に合わせた支援により、実際のモニタリングおよび報告書作成、さらには研究事務局からの疑義照会への対応が可能であったことから、品質のばらつきは可能なかぎり管理可能であったと考える。

CMによるOJTの結果、モニタリングの質に影響を与える要因としてCRCの協力の有無が示唆された。CRCの支援のある施設では、支援のない施設と比較して、ワークシートの使用割合が高く、原資料の不備(特に原資料の記載なし)が少ない傾向にあることが報告されている¹⁴⁾。われわれが構築したモニタリング体制において

表 1 モニタリング体制構築およびその運用に必要な経費の比較

	本モニタリング体制	A 社 (CRO)	B 社 (CRO)	東京大学 (ARO)	大阪大学 (ARO)
概算金額	241 万円	800 万円	1600 万円	388 万円※	2255 万円※
算出条件	・研究補助員 2 名の人件費込み (研究補助員の教育に係る費用も含む) ・CM と LM は、すでに施設に所属している職員が行ったため、人件費は含めず ・CRO への業務委託費用込み	・割引なし	・割引なし	・学外 (アカデミア) 価格	・学外 (アカデミア) 価格

CM：セントラルモニター，LM：ローカルモニター
費用算出に旅費は含めていない。

※一般公開されている料金表をもとに研究者が算出した額

も同様の傾向が認められており、円滑なモニタリングを行ううえで、CRC の支援は考慮すべき重要な要因と言える。CRC の支援が得られない研究においては、研究開始前に原資料の取扱いについて十分協議し、ワークシートの運用や原資料の重要性に関する説明、モニタリング手法や頻度の検討などの措置を講じる必要があると考える。

3 本モニタリング体制の効率性に関して

自施設でモニタリング体制の構築が困難な場合、治験では CRO への委託が一般的であるが、多額の費用が求められ、すべてのモニタリング業務を CRO に委託することは現実的ではない。その他の選択肢として ARO への委託が考えられるが、遠藤⁵⁾は、リソースの面から必ずしも ARO 所属の専任モニターが支援できないことを課題としてあげており、研究者の要望に ARO がタイムリーに対応できない可能性がある。そもそも、利用可能な ARO が存在しない研究機関ではモニタリング業務を ARO に委託すること自体困難である。本モニタリング体制は、モニタリングチェックリスト・報告書の書式の作成および臨床研究法移行に伴うモニタリング手順書・計画書・チェックリストの改定にかかる業務の一部を CRO に委託している。CRO への業務委託を研究のリソースに合わせて活用することで、ARO を擁しない研究施設においても、研究者のニーズに合わせた品質の確保および研究者の負担軽減による業務の効率化につながると考える。

4 モニター教育について

各共同研究機関の LM および研究代表施設の研究補助員に対するモニター教育の経過から、作成した実施マニュアルなどの業務補助ツールは OJT と組み合わせることでモニター教育ツールとして利用できることが示唆された。

研究補助員 2 名の間でモニタリングの習得レベルに差

が認められた要因として、研究経験の有無が関与している可能性が高く、モニタリングに関する教育の前段階として、研究に関する経験が必要であると考えられた。モニター教育においては、モニタリングに関する知識や技術だけでなく、研究全般に関する教育も含めた教育体制の検討が必要である。

5 モニタリングに関する情報を蓄積することの重要性

全国の大学や研究所、学会などにおいてモニター教育^{15),16),17),18),19),20)}やモニタリング業務支援^{5),16),17),20),21)}、技能検定¹³⁾が行われているが、実際に運用されたモニタリング体制に関する事例報告は散見される程度である^{14),22),23)}。国外では、risk-based monitoring²⁴⁾や risk-adapted monitoring^{25),26)}といったリスクに基づいたアプローチの有効性について検証がなされている。しかし、臨床研究が実施される国や地域、年代によって適応される規制や研究実施体制などが異なるため、これらの結果をそのままが国で実施される臨床研究に適応することは難しい。わが国におけるモニタリングの品質の向上のためには、モニタリング体制の事例集積を通してモニタリングのノウハウを全国的に共有する必要がある。

結 論

研究機関の実状を考慮したモニタリングプランの立案、モニタリング業務補助ツールの作成、研究機関にすでに所属している人材を対象にした実践的なモニター教育、そして、一部業務の CRO への委託を組み合わせることで、限られたリソースで実現可能なモニタリング体制の構築につながると考えられた。

【資金源の公開】

本報告は、公益財団法人長寿科学振興財団(The Japan Foundation for Aging and Health)からの助成金を用いて実施した。

【利益相反】

本報告に関して利益相反関係にある企業等はない。

文 献

- 1) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijin-kanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 2) 厚生労働省. 臨床研究法施行規則 (平成 30 年厚生労働省令第 17 号).
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000524508.pdf>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について.
<https://www.pmda.go.jp/files/000161664.pdf>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 20 日).
- 4) 『臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン』作成委員会. 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン. 臨床薬理 2015; 46: 133-78.
- 5) 遠藤佑輔. 研究者主導臨床研究における限られたリソースで実施するモニタリング. 薬理と治療 2017; 45: s79-81.
- 6) 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク モニタリングに係る取組. モニタリング～臨床研究の信頼性確保～成果物.
<https://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/rm#sop>
(最終閲覧日 2020 年 4 月 24 日).
- 7) 公益社団法人日本医師会 治験促進センター. 治験・臨床研究のクオリティマネジメントプランの策定に関する成果物.
<http://www.jmacct.med.or.jp/information/qualitymanagement.html>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 8) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター モニタリンググループ.
<http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/acr/monitoring.html>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 9) 公益社団法人日本医師会 治験推進センター. 治験・臨床研究のモニタリング計画書等に関する成果物.
<http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring.html>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 10) 公益社団法人日本医師会 治験推進センター. 臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等, 関連ツール.
http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 24 日).
- 11) 東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター. 支援料金表.
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/tr/price/tr_price.pdf
(最終閲覧日: 2020 年 5 月 7 日).
- 12) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センター. 国立大学法人大阪大学諸料金規則.
https://www.osaka-u.ac.jp/jp/about/kitei/reiki_honbun/u035RG00000494.html
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 17 日).
- 13) 松山琴音. 日本臨床試験学会モニタリング技能検定制度の設計の現状. 薬理と治療 2017; 45: s90-3.
- 14) 平瀬佳苗, 福田真弓, 岡崎周平ほか. 研究者主導型臨床試験における限られた資源を効率的に用いたモニタリング手法の検討. 薬理と治療 2016; 44: s150-4.
- 15) 稲田実枝子. モニタリングに関する研究者の教育. 薬理と治療 2016; 44: s112-4.
- 16) 渡邊貴恵. 研究者によるモニタリング業務支援—臨床研究中核病院として求められるもの—. 薬理と治療 2017; 45: s85-9.
- 17) 川合祥子, 渡邊貴恵, 辻本尚子ほか. 臨床研究中核病院としてのモニタリング支援活動～大阪大学医学部附属病院の取り組み～. Clinical Research Professionals 2017; 58・59: 14-8.
- 18) 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク モニタリングに係る取組. モニター研修会.
<https://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/training#R1>
(最終閲覧日: 2020 年 4 月 23 日).
- 19) 樽野弘之, 吉田浩輔. 一般社団法人日本臨床試験学会 (JSCTR) における教育研究の現状. 化学療法の領域 2015; 31: 1668-72.
- 20) 齋藤明子, 傍島秀晃, 目黒文江ら. ICH-GCP 適用臨床試験に必要な効率化された施設訪問モニタリング体制の構築. 薬理と治療 2019; 47: s67-86.
- 21) 渡邊貴恵. 品質マネジメントサブ WG の「研究者主導臨床研究におけるモニタリング支援」成果報告. 薬理と治療 2016; 44: s118-21.
- 22) 竹ノ下祥子, 龍家圭, 山崎太義ほか. 臨床研究におけるモニタリング手法に関する事例報告. 昭和学会誌 2018; 78: 717-25.
- 23) 栗原千絵子, 堀口隆司, 鈴木和子ほか. 研究者主導臨床研究における倫理・信頼性確保の試み (第一報) —脳内タウイメーシング用放射性薬剤 [¹¹C] PBB3 の多施設連携研究での経験から—. 臨床薬理 2015; 46: 211-24.
- 24) Tantsyura V, Dunn IM, Fendt K, et al. Risk-Based Monitoring: A Closer Statistical Look at Source Document Verification, Queries, Study Size Effects, and Data Quality. Ther Innov Regul Sci 2015; 49: 903-10.
- 25) Brosteau O, Houben P, Ihrig K, et al. Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. Clin Trials 2009; 6: 585-96.
- 26) Brosteau O, Schwarz G, Houben P, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. Clin Trials 2017; 14: 584-96.